

University of Groningen

Results, morbidity, and quality of life of melanoma patients undergoing sentinel lymph node staging

de Vries, Mattijs

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Vries, M. (2011). *Results, morbidity, and quality of life of melanoma patients undergoing sentinel lymph node staging*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHAPTER

8

Samenvatting

SAMENVATTING

De hypothese van sequentiële tumor verspreiding lijkt aannemelijk volgens meerdere studies over de schildwachtklierbiopsie (Sentinel Lymph Node Biopsy; SLNB) met aanvullende lymfklierdissectie (Completion Lymph Node Dissection; CLND) bij patiënten met een melanoom.^{1,2} Het schildwachtklier concept heeft zich ontwikkeld tot een algemeen aanvaarde en toegepaste procedure bij verschillende vormen van kanker. De SLNB is heden ten dage opgenomen in het 7^e American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoom stadiëring systeem.³

In 1995 werd de SLNB techniek geïntroduceerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen. Dit proefschrift richt zich op de korte en lange termijn resultaten en de mogelijke voor- en nadelen van de SLNB procedure en de effecten en neveneffecten van de CLND, in het geval van een tumorpositieve schildwachtklier (Sentinel Lymph Node; SLN), bij alle opeenvolgende patiënten met een melanoom die een SLNB ondergingen sinds 1995.

Hoofdstuk 2 is een beschrijvende follow-up studie om de voor- en nadelen van de SLNB bij patiënten met een melanoom te evalueren. In de periode 1995-2004 ondergingen 300 patiënten met een melanoom van de huid (Breslow-dikte: $\geq 1,0$ mm) een SLNB en, bij een tumorpositieve uitslag, een CLND. De resultaten van de SLNB procedure, de postoperatieve complicaties, de bevindingen bij follow-up, de recidieven en de ziektevrije en ziektespecifieke overleving werden geëvalueerd. In dit Hoofdstuk was het detectiepercentage van de SLNB procedure 99. Vijfentachtig patiënten (28%) hadden een tumorpositieve SLN; zij ondergingen aanvullende regionale lymfklierdissectie, de andere patiënten slechts de SLNB. Het aantal postoperatieve complicaties na de SLNB bedroeg 7%. Met een mediane follow-up van 51 maanden was het percentage fout-negatieve resultaten 11% (11/11+85). In totaal waren er 23% recidieven (SLN negatief: 19%; SLN positief 34%; $p=0,005$). In-transit metastasen werden waargenomen bij 4% in de groep met een negatieve SLN uitslag en bij 20% in de groep met een positieve uitslag ($p<0,001$). De ziektevrije 5-jaarsoverleving en de ziektespecifieke overleving waren respectievelijk 79% en 86% in de groep met een negatieve SLN uitslag en 57% en 71% in de groep met een positieve uitslag. Multivariate analyse liet zien dat de aanwezigheid van ulceratie ($p<0,001$) en een positieve SLN uitslag ($p<0,01$) onafhankelijke prognostische factoren waren voor ziektevrije overleving. Voor de algehele overleving waren deze factoren de aanwezigheid van ulceratie ($p<0,001$) en mannelijk geslacht ($p<0,05$), niet de SLN uitslag. Een positieve SLN uitslag ($p<0,001$) en de aanwezigheid van ulceratie ($p<0,01$) waren onafhankelijke voorspellende factoren voor het ontstaan van in-transit metastasen. Het hoofdstuk eindigt met de conclusie dat de SLNB bij patiënten met een melanoom van prognostische waarde is. Een overlevingsvoordeel voor de SLNB bij patiënten met een melanoom is nog niet aangetoond. De 4^e Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I interim analyse zal meer inzicht geven; er is mogelijk een overlevingsvoordeel voor een subgroep van patiënten.⁴ Nadelen van de ingreep waren fout-negatieve uitslagen, de mogelijkheid dat

het aantal in-transit metastasen toeneemt en postoperatieve complicaties. Het risico op het ontwikkelen van in-transit metastasen is echter het meest waarschijnlijk afhankelijk van de tumor biologie en niet van de chirurgische benadering van de regionale lymfklieren.^{5,6}

In hoofdstuk 3 wordt de korte en lange termijn morbiditeit na axillaire SLNB met of zonder CLND bij patiënten met een melanoom beschreven in de periode 1995-2003. Axillaire SLNBs werden uitgevoerd bij 119 patiënten met een mediane leeftijd van 50 (uitersten: 24-75) jaar. Korte termijn complicaties werden retrospectief geanalyseerd, terwijl de lange termijn complicaties werden geëvalueerd met behulp van volume meting en bewegingsonderzoek van de bovenste ledematen. Achtenvijftig patiënten voldeden aan de inclusiecriteria en deden mee aan het onderzoek. Vierenveertig patiënten ondergingen alleen een SLNB en 14 patiënten ondergingen een axillaire CLND na een tumorpositieve SLN. De complicaties na SLNB alleen waren: postoperatieve bloeding (n=2), seroom (n=1) en gering lymfoedeem 11%. De complicaties na SLNB en CLND waren: wondinfecties (n=2), seroom (n=5) en gering lymfoedeem 7%. Er waren verschillen tussen de twee groepen wat betreft korte termijn complicaties ($p<0,001$) en functionele beperkingen van de schouder ($p=0,011$). Het onderzoek laat zien dat axillaire SLNB gepaard gaat met een laag complicatie percentage. Echter, SLNB gevolgd door een axillaire CLND is geassocieerd met een verhoogd risico op korte en lange termijn complicaties.

De korte en lange termijn morbiditeit na inguinale SLNB met of zonder inguinale CLND bij patiënten met een melanoom wordt beschreven in hoofdstuk 4. Tussen 1995-2003 werden 127 inguinale SLNBs uitgevoerd wegens melanoom. Zesenzestig patiënten met een mediane leeftijd van 50 (uitersten: 18-77) jaar, voldeden aan de inclusiecriteria en werden bestudeerd. Korte termijn complicaties werden retrospectief geanalyseerd, terwijl de lange termijn complicaties werden geëvalueerd met behulp van volume meting en bewegingsonderzoek van de onderste ledematen. Tweeënvijftig patiënten ondergingen SLNB alleen en 14 patiënten ondergingen inguinale CLND na een tumorpositieve SLN. De morbiditeit na SLNB alleen was als volgt: wondinfecties (n=1), seroom (n=1), postoperatieve bloeding (n=1), erysipelas (n=1) en gering lymfoedeem 6% (n=3). De morbiditeit na SLNB en inguinale CLND was: wondinfecties (n=4), seroom (n=1), wond necrose (n=1), postoperatieve bloeding (n=1) en gering lymfoedeem 64% (n=9). Er waren verschillen tussen de twee groepen wat betreft het totaal aantal korte termijn complicaties ($p<0,001$), volume ($p<0,001$), flexie ($p=0,009$) en abductie ($p=0,001$) beperking van het heupgewricht. Concluderend gaat de inguinale SLNB gepaard met een laag percentage complicaties maar de SLNB gevolgd door inguinale CLND geeft een verhoogd risico op wondinfecties en gering lymfoedeem.

In hoofdstuk 5 wordt de kwaliteit van leven (Quality of Life; QoL), na een axillaire of inguinale SLNB met of zonder CLND bij patiënten met een melanoom beschreven in

vergelijking met een norm groep van de algemene bevolking. De QoL werd vervolgens vergeleken tussen 4 patiënten groepen afhankelijk van chirurgische ingreep en locatie van de SLN, dat wil zeggen patiënten die een axillaire of inguinale SLNB, of een axillaire of inguinale CLND ondergingen. In de periode 1995-2003 werden in totaal 242 axillaire en inguinale SLNBs uitgevoerd. Van de 127 patiënten die in aanmerking kwamen voor de studie, namen 116 patiënten (91%) deel aan de studie. QoL werd gemeten met behulp van de 30-item European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), de McGill pijn vragenlijst en de Groningen Activity Restriction Scale. De mediane leeftijd ten tijde van de diagnose was 50 (uitersten: 18-77) jaar; mediane Breslow-dikte 2,0 (uitersten: 1-13) mm; mediane follow-up 56 (uitersten: 4-94) maanden. De SLNB alleen werd uitgevoerd bij 89 patiënten (77%): 48 in de lies en 41 in de oksel. CLND werd uitgevoerd bij 27 patiënten (23%): 13 in de oksel en 14 in de lies. Er traden meer postoperatieve complicaties op (13 vs. 5; $p < 0,001$) en er was meer lymfoedeem (10 vs. 8; $p < 0,001$) in de CLND groep dan in de SLNB groep. De totale groep van patiënten rapporteerden een beter fysiek ($p < 0,001$), rol ($p < 0,001$), emotioneel ($p < 0,001$) en sociaal functioneren ($p = 0,049$), global QoL ($p < 0,001$), en minder vermoeidheid ($p < 0,001$) en pijn ($p < 0,001$) dan een Duitse norm groep. Variantie-analyse toonde significante verschillen in rol functioneren ($p = 0,02$) en tendensen naar significante verschillen in fysieke problemen ($p = 0,051$) en vermoeidheid ($p = 0,051$) tussen de vier groepen. Uit de post hoc Bonferroni testen bleek dat de axillaire CLND groep meer problemen had dan de axillaire en inguinale SLNB groepen. Kruskal-Wallis testen lieten zien dat de axillaire CLND groep de meeste pijn rapporteerde. De resultaten uit dit hoofdstuk laten zien dat de kwaliteit van leven bij patiënten, die een melanoom overleven, na axillaire of inguinale SLNB met of zonder CLND, beter was dan die van de norm groep uit de algemene populatie. Patiënten die een CLND in de oksel ondergingen rapporteerden de meeste problemen.

Tenslotte wordt in hoofdstuk 6 de nadruk gelegd op de lange termijn resultaten en uitkomsten van de SLNB bij patiënten met een melanoom. Tussen 1995-2009 ondergingen 450 patiënten met een melanoom de SLNB. Overleving en prognostische factoren werden geanalyseerd bij 429 patiënten die de standaard behandeling hadden ondergaan, dat wil zeggen diagnostische excisie en therapeutische reëxcisie met een marge van 1 of 2 cm, afhankelijk van de Breslow-dikte, en een SLNB gevolgd door een aanvullende klierdissectie in het geval van een tumorpositieve SLN. De mediane leeftijd was 53 (uitersten: 11-84) jaar. De mediane Breslow-dikte was 2,4 (uitersten: 1-20) mm en 36% van de melanomen hadden ulceratie. De mediane follow-up tijd was 64,8 (uitersten: 2-174) maanden. Een tumorpositieve SLN was aanwezig in 140 patiënten (31%). CLND werd uitgevoerd bij 119 patiënten en deze patiënten werden geanalyseerd op recidief en overleving. Tijdens de follow-up kregen 124 patiënten (29%) een recidief: 55 in de tumorpositieve groep die een CLND ondergingen (55/119; 46%) en 69 in de tumornegatieve groep (69/310, 22%, $p < 0,001$). In de tumornegatieve groep ontwikkelden 17 patiënten een recidief

in het regionale lymfklierstation. Dit resulteert in een fout-negatieve waarde van 11% (17/17+140). Multivariate analyse laat zien dat ulceratie van het primaire melanoom (Hazard Ratio (HR) 2,2; $p<0,001$) en een tumorpositieve SLN (HR 2,3; $p<0,001$) de sterkste prognostische factoren voor ziektevrije overleving zijn. Voor de ziektespecifieke overleving bleek hetzelfde waar te zijn met een HR van 2,1 voor ulceratie ($p=0,001$) en 2,0 voor tumorpositieve SLN ($p=0,002$). De ziektevrije 10-jaarsoverleving was 71% voor tumornegatieve SLN patiënten vergeleken met 48% voor de tumorpositieve SLN patiënten ($p<0,001$). De ziektespecifieke 10-jaarsoverleving was 77% voor de tumornegatieve SLN patiënten en 60% voor de tumorpositieve SLN patiënten ($p<0,001$). De studie, die in dit hoofdstuk werd beschreven, toont een opmerkelijk hoog percentage tumorpositieve SLNs. De lange termijn follow-up gegevens bevestigen dat de tumorpositieve SLN patiënten een slechtere ziektevrije en ziektespecifieke overleving hebben dan de tumornegatieve SLN patiënten. Ulceratie en SLN status bleken de sterkste prognostische factoren te zijn voor ziektevrije en ziektespecifieke overleving op de lange termijn.

REFERENTIES

1. Morton DL, Cochran AJ, Thompson JF et al. Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-11.
2. McMasters KM, Noyes RD, Reintgen DS et al. Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004; 86: 212-23.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199-206.
4. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Elashoff R. Sentinel node biopsy and immediate lymphadenectomy for occult metastases versus nodal observation and delayed lymphadenectomy for nodal recurrence: fourth interim analysis of MSLT-1. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 suppl 1: S22-S23.
5. Pawlik TM, Ross MI, Thompson JF, Eggermont AM, Gershenwald JE. The risk of in-transit melanoma metastasis depends on tumor biology and not the surgical approach to regional lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4588-90.
6. Kang JC, Wanek LA, Essner R et al. Sentinel lymphadenectomy does not increase the incidence of in-transit metastases in primary melanoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4764-70.

